

# **A vénás keringés szerepe a posztoperatív heveny vesekárosodás kialakulásában**

Doktori tézisek

**Dr. Kopitkó Csaba, MD.**

Semmelweis Egyetem  
Patológiai tudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Gondos Tibor, MD., CSc., főiskolai tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Molnár Zsolt, MD., DSc., egyetemi tanár

Dr. Iványi Zsolt, MD., med. habil., egyetemi  
docens

Szigorlati bizottság:

Elnök: Dr. Zima Endre, MD., PhD, egyetemi docens

Tagok: Dr. Király Edit, MSc., PhD., ápolási igazgató

Dr. Hornyák István, MSc., PhD., egyetemi docens

Budapest  
2019

## Bevezetés

A heveny vesekárosodás (AKI) az intenzív osztályos mortalitás/morbiditás okai között mindmáig vezető szerepet játszó kórkép gyakran alakul ki nagy hasi műtéteket követően részint szepszis, részint a glomerularis perfúziót biztosító nyomásviszonyok megváltozását követően.

A posztoperatív szakban fellépő AKI hátterében nagymértékben keringési okok állnak: az artériás közép-nyomás (MAP), illetve az abdominális perfúziós nyomás [MAP – intraabdominális nyomás (IAP)] optimalizálásával a vesekárosodás kockázata csökkenthető. A vese feszes tokja miatt az IAP és a glomerularis nyomásviszonyok jelentősen eltérhetnek, az intrakapszuláris nyomást jobban reprezentáló centrális vénás nyomás (CVP) szerepére kardiológiai betegekben folytatott vizsgálatok mutattak rá.

Intenzív osztályos ellátásra szoruló betegek gyakran igényelnek gépi légzéstámogatást, ami az AKI kockázatának emelkedésével jár. A rizikó fokozódását irodalmi adatok alapján nem lehet összefüggésbe hozni a kilégzésvégi nyomással (PEEP). Más légúti nyomásértékre vonatkozóan nem áll rendelkezésre publikált adat.

## Célkitűzés

Az AKI incidenciája emelkedő tendenciát mutat, jelentősen növeli az intenzív osztályos mortalitást. Korai diagnosztikája nem megoldott, a kórisme megállapítása még mindig a lassú kinetikájú szérum kreatinin meghatározásán és a vizeletelválasztás ütemén alapul. A biomarkerek nem váltották be a hozzájuk fűzött reményt, használatuk nem terjedt el.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy reprezentatív minta kiválasztása után meghatározzuk:

- azt az abdominális perfúziós nyomásértéket, amely mellett az aktuális hemodinamikai konstelációban nem alakul ki heveny vesekárosodás
- a centrális vénás nyomás hatását a heveny vesekárosodás kialakulására nagy hasi műtéten átesett betegekben
- az invazív lélegeztetés hatását a heveny vesekárosodás kialakulására, különös tekintettel a légúti középnyomásra ( $P_{mean}$ )
- a veseperfúziós nyomás kiszámításának optimális módját a fenti paraméterek felhasználásával.

## Módszerek

4 egyetemi klinika, 4 megyei kórház és 1 városi kórház intenzív osztálya részvételével 2015. január 5. és 2015. október 15. között multicentrikus vizsgálatot végeztünk. A vizsgálatba a közvetlen posztoperatív időszakban legalább 48 órán át az intenzív osztályon ápolott, hasüregi műtéten átesett, 18 életév feletti betegeket vontunk be. A vizsgálatot az Egészségügyi Engedélyezési és Közigazgatási Hivatal 039320/2014/OTIG számú határozatával engedélyezte. A vizsgálatba történő bevonás előtt a betegtől/törvényes képviselőjüktől írásos tájékozott beleegyezést nyertünk.

A betegeket az adatgyűjtés lezárulása után két nagy csoportba soroltuk attól függően, hogy intenzív osztályos felvételt követő 48 órában szenvedtek-e heveny vesekárosodást vagy sem.

Kizártuk a vizsgálatból azokat,

- a. akik az intenzív osztályra történő felvételük alkalmával végstádiumú (dialízis függő) veseelégtelenségben szenvedtek,

- b. akiknél a műtét során suprarenalis kirekesztés vált szükségessé,
- c. akiknél a műtét a vesét is érintette, ezáltal a nephronszám csökkent, meghiúsítva a szérum kreatinin diagnosztikus használhatóságát,
- d. akiknél a műtét a húgyhólyagot is érintette, így az intraabdominális nyomás mérése bizonytalanná vált.

A vizeletmennyiséget, az artériás középnyomást, az intraabdominális és centrális vénás nyomást, lélegeztetett betegekben az átlagos légúti nyomást és a kilégzésvégi nyomást az intenzív osztályos felvételkor, és 6, 12, 24, és 48 órával azt követően is rögzítettük. A vér urea és kreatinin szintjét 24 és 48 óra múlva mértük.

Az intraabdominális nyomást a húgyhólyagban mértük hanyattfekvő testhelyzetben a kilégzés végén. Nullapontnak a csípőlapát és a középső hónaljvonal metszéspontját tekintettük. A mérést 30-60 másodperccel 25 ml fiziológiás sóoldat beadása után végeztük úgy, hogy aktív hasizom tevékenység eközben ne legyen. Az eredményt Hgmm-ben adtuk meg (1 Hgmm = 1,36 vízcmm).

A heveny vesekárosodást az AKIN kritériumrendszer alapján definiáltuk.

Az adatok analízisét az adatgyűjtés lezárulta után végeztük. Az adatokat medián és interkvartilis tartomány (interquartile range – IQR) formában adtuk meg. A renális perfúziós nyomás optimális kiszámítási módjának megtalálása érdekében a MAP-ot csökkentő vénás nyomásokat minden lehetséges kombinációban megvizsgáltuk. A különböző csoportok adatainak mediánjait Mann-Whitney U-teszt segítségével, az előfordulási gyakoriságokat  $\chi^2$ -teszttel hasonlítottuk össze. Szignifikáns különbség esetén ROC-analízist (Receiver Operating Curve) végeztünk. Az optimális küszöbértéket mind a Youden-index, mind az átlagos négyzetes hiba négyzetgyöke (RMSE – root mean squared error) alapján meghatároztuk.

Mivel elméleti alapon nem lehet kizárni, hogy a CVP, a légúti nyomások és az IAP befolyásolják egymást, függetlenségi vizsgálatként lineáris regressziós analízist végeztünk. Függetlennek fogadtuk el, és további analízisre csak akkor bocsátottuk a változókat, ha  $r < 0,3$  volt.

## Eredmények

A vizsgálatban 84 beteg (normál vesefunkciójú: 45 fő – 53,6%, veseelégtelen: 39 fő – 46,4%, ebből AKI I: 21 fő – 25%, AKI II: 9 fő – 10,7%, AKI III: 9 fő – 10,7%) adatait lehetett értékelni. A végül sikeresen bevont betegek száma csupán a no-AKI és AKI csoportok közötti különbségek részletes statisztikai feldolgozását tette lehetővé. Az alacsony esetszám miatt nem volt értelme az egyes AKI-stádiumok szerinti statisztikai elemzésnek.

A MAP mindkét csoportban, minden mérési pontban az interkvartilis tartomány alsó értéke 65 Hgmm felett, a medián 70-80 Hgmm között volt. A felvételnél mért különbséget (89 vs. 82 Hgmm) leszámítva a no-AKI/AKI csoport között szignifikáns eltérést nem találtunk. A többi nyomásértékben (CVP, IAP, PEEP, Pmean) szintén nem lehetett szignifikáns különbséget kimutatni a két csoport között, ezen értékek mind élettani, illetőleg tolerabilis tartományba estek.

A veseperfúziós nyomást jellemző egyenletek közül a  $MAP-(IAP+CVP+Pmean)$  bizonyult a legprediktívebb-

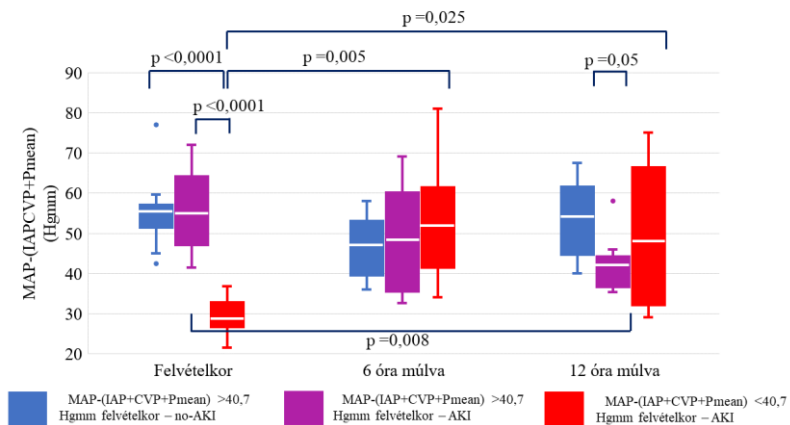
nek az AKI szempontjából. ROC analízis segítségével a következő adatokat kaptuk:

- felvételnél mért 1-AUC: 0,794; LR+: 2,743; LR-: 0,282; szenzitivitás: 80%, specificitás 71%;  $p < 0,01$
- 12 óra elteltével mért 1-AUC: 0,810; LR+: 3,000; LR-: 0,200; szenzitivitás: 86%, specificitás 71%;  $p < 0,05$
- 6-12 óra közötti változásakor mért 1-AUC: 0,796; LR+: 4,500; LR-: 0,176; szenzitivitás: 86%, specificitás 81%;  $p < 0,05$ .

A betegek adatait felosztottuk a MAP- (IAP+CVP+Pmean) felvételnél mért értékeinek mediánja alapján (40,7 Hgmm). A medián alatti perfúziós nyomással rendelkező betegekben kivétel nélkül AKI alakult ki (1. ábra). A medián feletti betegek esetében az AKI kialakulása a renális perfúzió tendenciájával mutatott összefüggést: az első 12 órában (de különösen 6-12 óra között) emelkedő perfúziós nyomás esetén senkinél nem lépett fel AKI,



míg csökkenő perfúziós nyomásnál a betegek többségénél vesekárosodást tapasztaltunk.



**1. ábra.** A felvételi renális perfúziós és tendenciájának összefüggése a heveny vesekárosodással.

## **Megbeszélés / Következtetések**

A posztoperatív vesekárosodás ismerten keringési okok miatt alakul ki. A veseperfúzió megfelelő követése számos nehézségbe ütközik. Könnyen hozzáférhető, direkt módszerek híján közvetett mérésekből kell következtetnünk. A befolyásoló hemodinamikai paraméterek közül az artériás középnyomás, az intraabdominális és a centrális vénás nyomás rutinszerű invazív monitorozása általánosan elfogadott. A lélegeztetés paramétereinek közül a renális vénás nyomást esetlegesen befolyásoló kilégzésvégi nyomás követése az intenzív osztályos gyakorlatban természetes, az átlagos légúti nyomás monitorozása azonban nem szokványos. A vénás pangás vesekeringést rontó szerepét számos összefoglaló megemlíti, de ezek közül egyik sem szolgál támpontokkal a monitorozást illetően.

Vizsgálatunkban az élettanihoz közeli nyomásértékekkel kapcsolatban tettünk megfigyeléseket, melyek arra utalnak, hogy a külön-külön nem számottevő eltérések összeadódva mégis a glomeruláris perfúzió romlását eredményezhetik. Feltételezhető, hogy megállapításaink

érvényesek, esetleg nagyobb statisztikai erővel jelentkezhetnek az élettanitól jobban eltérő nyomások esetén. Vizsgálatunkból kizártuk a preoperatív ismert végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeket, de nem voltak köztük jelentősen emelkedett szérum kreatinin-szinttel élő személyek sem. Feltételezhető, hogy eleve beszűkült vesefunkció esetén a betegek többet profitálhatnának a renoprotektív monitorozás nyújtotta lehetőségekből.

Összességében elmondható, hogy kutatásunk az intenzív terápia egy forrongó területét érintette, ahol sok a nyitott kérdés, melyek megválaszolásával a globális perfúziós paraméterektől a regionalitás, és az egyénre szabott terápia felé történő elmozdulással a beteg rövidebb időt kényszerül az intenzív osztályon tölteni, az osztályokról távozó betegeknek pedig a jobb életminőség lehetőségét nyújtja.

## Saját publikációk jegyzéke

A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

JEGYZÉKE

**Csaba Kopitko**, Laszlo Medve, Tibor Gondos. (2016)  
Pathophysiology of renal blood supply. *New Med*, 20(1):  
27-29.

**Csaba Kopitko**, Laszlo Medve, Tibor Gondos. (2017)  
Renal blood supply and fluid therapy. *New Med*, 21(1):  
21-24.

**Csaba Kopitko**, Laszlo Medve, Tibor Gondos. (2018)  
Renoprotective postoperative monitoring: what is the best  
method for computing renal perfusion pressure? – an  
observational, prospective, multicentre study. *Nephron*,  
139: 228-236.

**Kopitkó Csaba**, Medve László, Gondos Tibor. (2018) A  
szeptikus heveny vesekárosodás kialakulása, kezelési  
lehetőségek. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*,  
48(3): 5-16.

**Kopitkó Csaba**, Medve László, Gondos Tibor. (2018) A vénás pangás rontja a veseműködést – fikció vagy valóság? *Lege Artis Medicinae*, 28(10): 451-457.

**Csaba Kopitkó**, László Medve, Tibor Gondos (2019) The value of combined hemodynamic, respiratory and intra-abdominal pressure monitoring in predicting Acute Kidney Injury after major intraabdominal surgeries. *Renal Failure*, doi: 10.1080/0886022X.2019.1587467.

## A DISSZERTÁCIÓTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK

### JEGYZÉKE

Molnár Miklós, **Kopitkó Csaba**, Szócs Katalin, Hertelendy Ferenc. (1997) A tamoxifen fokozza az angiotenzin II vérnyomásemelő hatását. In: Magyar Élettani Társaság 62. Vándorgyűlése. Konferencia helye, ideje: Pécs, Magyarország, Paper 40.

Katalin Szócs, **Csaba Kopitkó**, Miklos Molnár, Frank Hertelendy. (1997) Estrogen and nitric oxide are critical in maintaining refractoriness to the pressor action of angiotensin II in pregnancy. J Soc Gynecol Investig, 4:(1 S) Paper 679.

**Kopitkó Csaba**, Szócs Katalin, Molnár Miklós. (1996) A tamoxifen fokozza az angiotenzin II vérnyomásemelő hatását. In: XXVI. Membrán-Transzport Konferencia Sümeg. Konferencia helye, ideje: Sümeg, Magyarország, Paper 60.

**Kopitkó Csaba**, Szócs Katalin, Molnár Miklós. (1996) Tamoxifen, Increases Angiotensin II Pressor

Responsiveness and Decreases Nitrate in Pregnant Rats.  
In: Magyar Élettani Társaság LXI. vándorgyűlése.  
Konferencia helye, ideje: Szeged, Magyarország, Paper  
98.

Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E,  
Molnar Zs, Rocca GD, Aldecoa C, Artigas A, Jog S,  
Sander M, Spies C, Lefrant JY, De Backer, D. and on  
behalf of the FENICE Investigators and the ESICM Trial  
Group. (2015) Fluid challenges in intensive care: the  
FENICE study: A global inception cohort study. Intensive  
Care Med, 41(9), 1529-1537. – mint vizsgáló.